

Příloha I

Seznam jmen, lékové formy, síly veterinárních léčivých přípravků, druhů zvířat, cesty podání, držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EEA	Držitelé rozhodnutí o registraci	Jméno	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Rakousko	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Spojené království	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Tiamulini hydrogenofu maras	450 mg/g	Granule	Prasata, kur domácí, krůty	Perorální
Belgie	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Tiamutin 45% Pigs	Tiamulini hydrogenofu maras	450 mg/g	Granule pro podání v pitné vodě	Prasata	Perorální
Belgie	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Tiamutin 45% Chicken- Turkey	Tiamulini hydrogenofu maras	450 mg/g	Granule pro podání v pitné vodě	Kur domácí, krůty	Perorální
Belgie	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Tiamutin 45% Pigs- Chicken-Turkey	Tiamulini hydrogenofu maras	450 mg/g	Granule pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí, krůty	Perorální
Česká republika	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Spojené království	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálního roztoku	Tiamulini hydrogenofu maras	450 mg/g	Granule pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí (brojleři, kuřice, nosnice/chovní jedinci), krůty (ptáci na výkrm a chovní jedinci)	Perorální
Finsko	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Spojené království	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Tiamulini hydrogenofu maras	450 mg/g	Granule	Prasata	Perorální, k podání v pitné vodě

Členský stát EU/EEA	Držitelé rozhodnutí o registraci	Jméno	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Německo	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Spojené království	Denagard 45% Granulat	Tiamulini hydrogenofu maras	45% w/w (36.4% tiamulinu m w/w)	Granule	Prasata, kur domácí, krůty	V pitné vodě
Německo	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Spojené království	Denagard 45% oral	Tiamulini hydrogenofu maras	45% w/w (36.4% tiamulinu m w/w)	Granule	Prasata	Podání v pitné vodě nebo v krmivu
Řecko	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Spojené království	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Tiamulini hydrogenofu maras	450 mg/g	Granule pro perorální roztok	Prasata, kur domácí, krůty	Perorální
Maďarsko	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Spojené království	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	Tiamulini hydrogenofu maras	450 mg/g	Granule pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí, krůty	Podání v pitné vodě
Itálie	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Spojené království	DENAGARD 45%	Tiamulini hydrogenofu maras	450 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Lotyšsko	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovinsko	Denagard 45% WSG	Tiamulini hydrogenofu maras	450 mg/g	Vodorozpuštěné granule	Prasata, kur domácí, krůty	Podání v pitné vodě

Členský stát EU/EEA	Držitelé rozhodnutí o registraci	Jméno	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Litva	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovinsko	DENAGARD 45 %, vandenije tirpios granulės	Tiamulini hydrogenofu maras	450 mg/g, corresponds to 365 mg tiamulinu m/g	Vodorozpustné granule	Prasata, kur domácí (brojleři, kuřice před snáškou, nosnice/chovní jedinci), krůty (výkrm a chovní jedinci)	Perorální
Nizozemsko	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Spojené království	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Tiamulini hydrogenofu maras	450 mg/g	Granule pro podání prostřednictvím pitné vody	Prasata, kur domácí	Perorální
Polsko	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovinsko	Denagard 45% granulat dla świń, kur i indyków	Tiamulini hydrogenofu maras	450 mg/g	Granule	Prasata, kur domácí, krůty	Perorální podání
Portugalsko	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Spojené království	Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, galinhas e perus	Tiamulini hydrogenofu maras	450 mg/g	Perorální granule	Prasata, kur domácí (brojleři, rodičovský chov pro brojlerý, nosnice/chovní jedinci), krůty (na výkrm a chov)	Perorální, podání v pitné vodě

Členský stát EU/EEA	Držitelé rozhodnutí o registraci	Jméno	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Rumunsko	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Spojené království	Denagard 45%	Tiamulini hydrogenofu maras	45mg tiamulini hydrogenf umaras /g přípravku	Granule pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí (brojeři, kuřice před snáškou nosnice/chovní jedinci), krůty (na výkrm a chov)	V pitné vodě
Slovenská republika	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Spojené království	Denagard 450 mg/g granulát na perorální roztok	Tiamulini hydrogenofu maras	450 mg/g	Granule pro perorální roztok	Prasata, kur domácí (brojeři, nosnice a plemenné nosnice), krůty	Perorální
Španělsko	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Spojené království	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Tiamulini hydrogenofu maras	450 mg/g	Granule pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí, krůty	Perorální

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění změn v souhrnu údajů
o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci**

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Denagard 45 % a souvisejících názvů (viz Příloha I)

1. Úvod

Přípravek Denagard 45 % a související názvy jsou veterinární léčivé přípravky, které jsou k dispozici ve formě granulí pro podání v pitné vodě prasatům, kuřatům a krůtám a které jako léčivou látku v jednom gramu přípravku obsahují 450 mg tiamulin hydrogenfumarátu. Tiamulin hydrogenfumarát je bakteriostatické polosyntetické antibiotikum, které patří do pleuromutilinové skupiny antibiotik a které působí na ribosomální úrovni a inhibuje syntézu bakteriálních proteinů. Tiamulin vykazuje vysokou úroveň *in vitro* aktivity proti prasečím a ptačím druhům bakterie *Mycoplasma*, jakož i proti gram pozitivním aerobním bakteriím (streptokokům a stafylokokům), anaerobním bakteriím (klostridiím), gram negativním anaerobům (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) a gram negativním aerobům (*Actinobacillus pleuropneumoniae* a *Pasteurella multocida*).

Dne 25. srpna 2015 předložilo Německo v souladu s čl. 34 odst. 1 směrnice 2001/82/ES Výboru pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) / Evropské agentuře pro léčivé přípravky oznámení o předložení věci k přezkoumání pro přípravek Denagard 45 % a související názvy (dále jen „Denagard 45 %“). Německo tuto záležitost předložilo k přezkoumání kvůli rozdílným vnitrostátním rozhodnutím, která přijaly členské státy EU, což vedlo k nesrovnalostem v informacích o přípravku pro přípravek Denagard 45 %.

Hlavní rozporuplné oblasti ve stávajících informacích o přípravku se týkají cílových druhů, indikací, dávkování a ochranných lhůt.

2. Diskuse týkající se dostupných údajů

Cílový druh prasata, indikace a dávkování

Léčba dyzentérie prasat způsobené bakterií *Brachyspira hyodysenteriae* citlivou na tiamulin. Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění ve stádu.

- *Dávkování: 8,8 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 19,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaného prasatům denně v pitné vodě po dobu 3 až 5 po sobě jdoucích dnů v závislosti na závažnosti infekce a/nebo délce trvání onemocnění.*

Indikace pro léčbu dyzentérie prasat způsobené bakterií *B. hyodysenteriae* byla přehodnocena na základě přezkoumání literatury a vlastních *in vitro* dat týkajících se citlivosti a starších klinických studií.

U evropských izolátů shromážděných v letech 1990 až 2012 byla minimální inhibiční koncentrace (MIK) v rozmezí od $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ do $> 16 \mu\text{g/ml}$, u MIK_{50} od $\leq 0,063 \mu\text{g/ml}$ do $4 \mu\text{g/ml}$ a MIK_{90} od $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ do $> 16 \mu\text{g/ml}$. Epidemiologická mezní (nebo hraniční) hodnota dosahovala přibližně $0,5 \mu\text{g/ml}$, zatímco MIK rezistence začínala na $> 2,0 \mu\text{g/ml}$. Zvýšené koncentrace MIK proti izolátům *B. hyodysenteriae* v různých evropských členských státech vyvolávají obavy vzhledem k tomu, že pro léčbu dyzentérie prasat zbývá jen omezený počet antimikrobiálních látek.

Klinická účinnost v léčbě dyzentérie prasat způsobené *B. hyodysenteriae* byla prokázána ve dvou studiích umělé infekce a v sérii šesti terénních studií. V těchto studiích byly dávky vyjádřeny jako koncentrace v pitné vodě. Skutečné dávky v mg/kg živé hmotnosti lze pouze odhadnout. Při 60ppm koncentraci tiamulin hydrogenfumarátu, která odpovídá 8–9 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg

živé hmotnosti, podávané infikovaným prasatům po dobu tří až pěti dnů bylo z hlediska cílových klinických ukazatelů, patologických příznaků a vylučování *B. hyodysenteriae* zaznamenáno významné zlepšení.

Na základě těchto údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že přípravek Denagard 45 % v dávce 8,8 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 19,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaný po dobu tří až pěti po sobě jdoucích dnů by mohl být účinný při léčbě prasečí dyzentérie způsobené *B. hyodysenteriae*.

Léčba střevní spirochetózy prasat (kolitidy) způsobené bakterií *Brachyspira pilosicoli* citlivou na tiamulin. Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění ve stádu.

- **Dávkování:** 8,8 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 19,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaného prasatům denně v pitné vodě po dobu 3 až 5 po sobě jdoucích dnů v závislosti na závažnosti infekce a/nebo délce trvání onemocnění.

Indikace u střevní spirochetózy prasat (kolitidy) způsobené bakterií *B. pilosicoli* byla podpořena údaji o *in vitro* citlivosti a terénními studiemi.

Citlivost *B. pilosicoli* na tiamulin byla zkoumána ve třech studiích.

Bylo testováno 93 izolátů bakterie *B. pilosicoli* odebraných ve Švédsku (Pringleová a kol. 2006¹), 33 izolátů odebraných ve Velké Británii, Španělsku a Německu (vlastní údaje držitele rozhodnutí o registraci z roku 2008) a 324 izolátů odebraných ve Švédsku v letech 2002 až 2010 (Pringleová a kol. 2012²). V těchto studiích byly hodnoty MIK v rozmezí $\leq 0,008$ –64 $\mu\text{g/ml}$, u hodnoty $\text{MIK}_{50\text{s}}$ od $\leq 0,062$ $\mu\text{g/ml}$ do 0,125 $\mu\text{g/ml}$ a $\text{MIK}_{90\text{s}}$ od 0,25 $\mu\text{g/ml}$ do 8 $\mu\text{g/ml}$. Epidemiologická mezní (nebo hraniční) hodnota dosahovala přibližně $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$, zatímco MIK rezistence začínala na 0,5 $\mu\text{g/ml}$ (mutanty prvního stupně) a 4,0 $\mu\text{g/ml}$ (mutanty druhého stupně) (vlastní údaje držitele rozhodnutí o registraci z roku 2008).

Klinická účinnost v léčbě střevní spirochetózy prasat (kolitidy) způsobené *B. pilosicoli* byla prokázána ve třech terénních studiích. Po dobu pěti až deseti dnů byl podáván tiamulin v poměrech zpracování 100 ppm (odpovídá 5 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti) a v dávkách ve výši 8 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti. Léčená zvířata vykazovala významné zlepšení z hlediska cílových klinických ukazatelů, jako je skóre průjmu, efektivita konverze krmení, průměrný denní přírůstek, a došlo k úplnému zastavení vylučování bakterií (nebylo zkoumáno ve všech studiích). Nebyly k dispozici žádné specifické studie uměle vyvolané imunity.

Na základě těchto údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že přípravek Denagard 45 % v dávce 8,8 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 19,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaný po dobu tří až pěti po sobě jdoucích dnů by mohl být účinný při léčbě střevní spirochetózy prasat (kolitida) způsobené *B. pilosicoli*.

Léčba proliferativní enteropatie prasat (ileitidy) způsobené bakterií *Lawsonia intracellularis* citlivou na tiamulin. Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění ve stádu.

- **Dávkování:** 8,8 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 19,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaného prasatům v pitné vodě denně po dobu 5 po sobě jdoucích dnů.

Indikace v léčbě proliferační enteropatie prasat (ileitidy) způsobené bakterií *L. intracellularis* byla podpořena údaji o *in vitro* citlivosti, studiemi umělé infekce a terénní studií.

¹ Pringle, M., Landen, A. and Franklin, A. (2006) Tiamulin resistance in porcine *Brachyspira pilosicoli*. Research in Veterinary Science, 80, 1-4.

² Pringle, M., Landen, A., Ericsson Unnerstad, H., Molander, B. & Bengtsson, B. (2012) Antimicrobial susceptibility of porcine *Brachyspira hyodysenteriae* and *Brachyspira pilosicoli* isolated in Sweden between 1990 and 2010. Acta veterinaria Scandinavica, 54, 54.

Testování citlivosti bakterie *L. intracellularis* je náročné vzhledem k tomu, že se jedná o obligatorní intracelulární bakterii. Dostupné údaje o *in vitro* citlivosti na podporu této indikace jsou omezené. McOrist a kol. (1995)³ zkoumal tři kmeny bakterie *L. intracellularis* za účelem stanovení intracelulární MİK (iMİK) a extracelulární MİK (eMİK) tiamulinu dosahující 4 µg/ml. McOrist a Gebhartová (1995)⁴ u jiného kmene stanovili intracelulární minimální baktericidní koncentraci (iMBK) < 2 µg/ml. Wattanaphansak a kol. (2009)⁵ testoval 10 izolátů bakterie *L. intracellularis* (šest z USA, čtyři z Evropy). Hodnota iMİK₅₀ byla 0,125 µg/ml, iMİK₉₀ 0,125 µg/ml s iMİK v rozmezí 0,125–0,5 µg/ml. Hodnota eMİK₅₀ byla 4,0 µg/ml, eMİK₉₀ 8,0 µg/ml s eMİK v rozmezí 1,0–32 µg/ml. Vezmeme-li v úvahu všechny dostupné údaje, zdá se, že epidemiologická mezní hodnota dosahuje 0,5 µg/ml s tím, že u méně citlivých kmenů je tato hodnota ≥ 2,0 µg/ml. V současné době jsou testovány další izoláty z Koreje (Yeh a kol., 2011)⁶, Brazílie a Thajska (vlastní údaje držitele rozhodnutí o registraci z roku 2016). Podle Wattanaphansaka a kol. (2009) může mít řada izolátů z Koreje a Thajska vyšší hodnoty iMİK než ty, které byly v minulosti hlášeny v EU a USA. (2009). To naznačuje, že může docházet k poklesu citlivosti jednotlivých kmenů bakterie *Lawsonia*, ale vzhledem k tomu, že v EU nebyly hlášeny nežádoucí příhody ve smyslu selhání léčby ileitidy, se zdá, že v EU nedošlo k rozsáhlému poklesu citlivosti. Údaje o MİK tiamulinu stanovené pro kmeny *Lawsonia* dostupné v EU jsou beze zbytku nižší než odhadované množství ileálního tiamulinu ve výši 0,63 µg/ml.

Klinická účinnost v léčbě proliferativní enteropatie prasat (ileitidy) způsobené bakterií *L. intracellularis* byla prokázána ve třech studiích umělé infekce a jedné terénní studii. V těchto studiích byly dávky vyjádřeny jako koncentrace v pitné vodě. Skutečné dávky v mg/kg živé hmotnosti byly odhadnuty na 8,8 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti. Tyto dávky podávané po dobu pěti dnů vedly k významnému zlepšení cílových klinických ukazatelů (např. efektivita konverze krmení, průměrný denní přírůstek, skóre průjmu) a nebylo možné dosáhnout patologických známek prostřednictvím eliminace bakterie *L. intracellularis*.

Na základě těchto údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že přípravek Denagard 45 % v dávce 8,8 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 19,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaný po dobu pěti po sobě jdoucích dnů bude v léčbě proliferativní enteropatie prasat (ileitidy) způsobené bakterií *L. intracellularis* účinný.

Léčba a metafylaxe enzootické pneumonie způsobené bakterií *Mycoplasma hyopneumoniae* včetně infekcí komplikovaných bakterií *Pasteurella multocida* citlivou na tiamulin. Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění ve stádu.

- *Dávkování: 20 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 44,4 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaných denně po dobu 5 po sobě jdoucích dnů.*

Indikace léčby a metafylaxe enzootické pneumonie způsobené bakterií *M. hyopneumoniae* včetně infekcí komplikovaných bakterií *P. multocida* byla podpořena údaji o *in vitro* citlivosti z evropského projektu MycoPath I, vlastních klinických studií a literatury.

U evropských izolátů byl tiamulin vysoce účinný proti *M. hyopneumoniae*, a to s MİK₅₀ 0,016 µg/ml, MİK₉₀ 0,062 µg/ml a MİK v rozmezí 0,002–0,125 µg/ml (projekt MycoPath I, 2014). Podobné výsledky byly zaznamenány v dalších studiích z let 1997 až 2014, ve kterých dosahovala hodnota MİK₅₀ od ≤ 0,015 µg/ml – 0,06 µg/ml, MİK₉₀ od 0,031 µg/ml – 0,125 µg/ml a MİK od

³ McOrist, S., Mackie, R.A. and Lawson, G.H.K. (1995) Antimicrobial susceptibility of Ileal Symbiont intracellularis isolated from pigs with Proliferative Enteropathy. Journal of Clinical Microbiology, 33, 5, 1314 -1317.

⁴ McOrist, S. and Gebhart, C.J. (1995) In vitro testing of antimicrobial agents for Proliferative Enteropathy (ileitis). Swine Health and Production, 3, 4, 146-149.

⁵ Wattanaphansak, S., Singer, R.S. and Gebhart, C.J. (2009) In vitro antimicrobial activity against 10 North American and European *Lawsonia intracellularis* isolates. Veterinary Microbiology, 134, 305-310.

⁶ Yeh, J.Y., J.H. Lee, H.R. Yeh, A. Kim, J.Y. Lee, J.M. Hwang, B.K. Kang, J.M. 783 Kim, I.S. Choi, and J.B. Lee. 2011. Antimicrobial susceptibility testing of two *Lawsonia intracellularis* isolates associated with proliferative hemorrhagic enteropathy and porcine intestinal adenomatosis in South Korea. Antimicrobial agents and chemotherapy 55:4451-4453.

0,002–0,125 µg/ml. Typ citlivosti zjištěný v těchto studiích odpovídal divokému typu, což naznačovalo, že během období sledování nedošlo k rozvoji žádné rezistence.

Léčba enzootické pneumonie způsobené bakterií *M. hyopneumoniae* byla zkoumána ve dvou studiích umělé infekce a sérii osmi terénních studií. Podané dávky byly v rozmezí od 8,8 do 20 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti po dobu 5 dnů. Mělo se za to, že nižší dávky 8,8 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti mají inhibiční/bakteriostatický účinek na úrovni MIK₉₀. Vyšší dávky podávané v pitné vodě měly na úrovni MIK₉₀ mykoplasmaticdní účinek, vedly ke zmírnění plicních lézí a v některých případech bakterii eliminovaly.

Na základě těchto údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že přípravek Denagard 45 % v dávce 20 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 44,4 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaný po dobu pěti po sobě jdoucích dnů bude v léčbě a metafylaxi enzootické pneumonie způsobené *M. hyopneumoniae* včetně infekcí komplikovaných bakterií *P. multocida* účinný.

Léčba pleuropneumonie vyvolané bakterií *Actinobacillus pleuropneumoniae* citlivou na tiamulin. Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění ve stádu.

- *Dávkování: 20 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 44,4 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaných denně po dobu 5 po sobě jdoucích dnů.*

Indikace u pleuropneumonie způsobené bakterií *A. pleuropneumoniae* byla podpořena údaji o *in vitro* citlivosti a studiemi umělé infekce.

U evropských izolátů odebraných v letech 2009 až 2012 byly v rámci projektu VetPath III pro tiamulin zjištěny následující hodnoty MIK: MIK₅₀ 8,0 µg/ml, MIK₉₀ 16 µg/ml, MIK v rozmezí od 2,0–16 µg/ml. Hodnota MIK₅₀ byla považována za vysokou, ale izoláty vykazovaly citlivost divokého typu, ze kterého vyplývá nepřítomnost rezistence. Údaje z dalších studií (Felmingham, 2009⁷; Kuzerova a kol., 2011⁸) tyto nálezy potvrzují za pomoci MIK₅₀ ve výši 8 µg/ml a MIK₉₀ ve výši 16 µg/ml a hodnot MIK v rozmezí od 0,25–16 µg/ml a 0,5–64 µg/ml. Hodnoty MIK tiamulinu proti *A. pleuropneumoniae* jsou vysoké. Z jediného typu citlivosti vyplývá, že k dnešnímu dni došlo k nízkému rozvoji rezistence. Za epidemiologickou hraniční hodnotu byla považována hodnota 16 µg/ml, což odpovídá současnému standardu Institutu klinických a laboratorních standardů (CLSI) ($S \leq 16 \mu\text{g/ml}$, $R \geq 32 \mu\text{g/ml}$).

Studie uměle navozené imunity byly prováděny za použití tiamulinu podaného v pitné vodě v poměrech zapracování v rozmezí od 120 do 180 ppm, což odpovídá dávkám 20 až 40 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti. V souvislosti s nižšími dávkami (20 mg) bylo v závislosti na dávce zaznamenáno snížení mortality, průměrného rozsahu plicních lézí a opakované izolace bakterie *A. pleuropneumoniae*, avšak nebylo zaznamenáno úplné klinické vyléčení. Při vyšších dávkách (40 mg) nebylo zaznamenáno žádné úmrtí, bylo zjištěno významné snížení skóre plicních lézí a nebyla zaznamenána opakovaná izolace bakterie *A. pleuropneumoniae*, což naznačuje silný baktericidní účinek.

Na základě těchto údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že přípravek Denagard 45 % v dávce 20 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 44,4 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaný po dobu pěti po sobě jdoucích dnů bude v léčbě pleuropneumonie způsobené bakterií *A. pleuropneumoniae* účinný.

⁷ Felmingham, D. (May 2009) Report 'Determination of the antimicrobial susceptibility of the VetPath II (2004-2006) collection of bacterial pathogens'.

⁸ Kucerova, Z., Hradecka, H., Nechvatalova, K. & Nedbalcova, K. (2011) Antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates from clinical outbreaks of porcine respiratory diseases. *Veterinary Microbiology*, 150, 1/2, 203-206.

Cílový druh kuřata, indikace a dávkování

Léčba a metafylaxe chronického respiračního onemocnění způsobeného bakterií *Mycoplasma gallisepticum* a sakulitidy a infekční synovitidy způsobené bakterií *Mycoplasma synoviae* citlivou na tiamulin. Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění v hejnu.

- Dávkování: 25 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 55,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaných denně po dobu 3 až 5 po sobě jdoucích dnů.

Indikace u kuřat byly podpořeny údaji o *in vitro* citlivosti ze tří studií a různými studiemi uměle vyvolaných infekcí a terénními studiemi.

In vitro citlivost bakterií *M. gallisepticum* a *M. synoviae* u kuřat a krůt byla testována ve dvou studiích s izoláty z evropských členských států odebranými v letech 2005–2007 a 2010–2013 a v jedné studii s celosvětovými izoláty odebranými před rokem 1997. Ve starších evropských údajích bylo zaznamenáno širší rozmezí MIK pro bakterii *M. gallisepticum* ($\leq 0,004$ a > 256 $\mu\text{g/ml}$) s MIK_{50} 0,008 $\mu\text{g/ml}$ a MIK_{90} 1 $\mu\text{g/ml}$. Byly izolovány tři různé multirezistentní kmeny. Pro bakterii *M. synoviae* byly hodnoty MIK v rozmezí od 0,004 do 0,5 $\mu\text{g/ml}$ s hodnotou MIK_{50} 0,125 $\mu\text{g/ml}$ a MIK_{90} 0,25 $\mu\text{g/ml}$.

U novějších evropských kmenů a starších celosvětových izolátů byly rozsahy MIK pro bakterii *M. gallisepticum* podobné, a to v rozmezí od 0,001 do 0,037 $\mu\text{g/ml}$ s hodnotami MIK_{50s} 0,001 a 0,008 $\mu\text{g/ml}$ a MIK_{90s} 0,025 a 0,031 $\mu\text{g/ml}$. Nebyly zjištěny žádné rezistentní kmeny. Pro bakterii *M. synoviae* byly hodnoty MIK v rozmezí od 0,05 do 0,5 $\mu\text{g/ml}$ s MIK_{50s} 0,1 $\mu\text{g/ml}$ a MIK_{90} 0,25 $\mu\text{g/ml}$.

Na podporu indikace „léčba a metafylaxe chronického respiračního onemocnění způsobeného bakterií *M. gallisepticum*“ bylo předloženo devět starších studií uměle vyvolané infekce a tři starší terénní studie.

Studie uměle navozené imunity byly provedeny za použití tiamulinu podané v pitné vodě v poměrech zapracování v rozmezí od 60 do 250 ppm nebo odhadovaných dávek od 10 do 64,2 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti. V terénních pokusech byl tiamulin podáván po dobu tří dnů v poměrech zapracování 125 až 250 ppm a odhadovaných dávkách z 13,3–32,5 mg tiamulin hydrogenfumarátu / kg tělesné živé hmotnosti. Dávky od 10 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti podávané sondou poskytly vynikající mikrobiologické výsledky, pokud byly použity k prevenci/metafylaxi, nicméně v rámci léčby bylo nutné podat mnohem vyšší dávky. Při podávání 250 ppm tiamulin hydrogenfumarátu po dobu tří dnů bylo prokázáno významné zlepšení cílových klinických ukazatelů, patologických známek a eliminace bakterie *M. gallisepticum*.

Na základě těchto údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že přípravek Denagard 45 % v dávce 25 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 55,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávané po dobu tří až pěti po sobě jdoucích dnů bude v léčbě a metafylaxi chronického respiračního onemocnění způsobeného bakterií *M. gallisepticum* účinný.

Na podporu požadavku na indikaci „léčba a metafylaxe sakulitidy a infekční synovitidy způsobené bakterií *M. synoviae*“ byly předloženy dvě studie uměle vyvolané infekce a dvě starší a jedna nová terénní studie. Studie uměle vyvolané infekce byly provedeny za použití tiamulinu podaného v pitné vodě v poměrech zapracování v rozmezí od 60 do 250 ppm nebo odhadovaných denních dávek od 15,4 do 64,2 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti. V terénních studiích byl tiamulin podáván v poměrech zapracování 125 až 250 ppm nebo v denních dávkách od 12,7 do 59,7 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti po dobu tří dnů. Dávky od 10 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti podávané sondou poskytly vynikající mikrobiologické výsledky, pokud byly použity k prevenci/metafylaxi, nicméně v rámci léčby bylo nutné podat mnohem vyšší dávky. Terénní expozice tiamulinu v navrhované dávce přibližně 25 mg/kg živé hmotnosti vyvolala 100% mikrobiologickou odpověď.

Výbor CVMP se shodl na tom, že ačkoli jsou údaje o bakterii *M. synoviae* ve srovnání s bakterií *M. gallisepticum* omezené, předložené dostupné informace ze studií jsou dostatečné k tomu, aby podpořily závěr, že přípravek Denagard 45 % v dávce 25 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 55,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaný po dobu tří až pěti po sobě jdoucích dnů bude v léčbě a metafylaxi sakulitidy a infekční synovitidy způsobené bakterií *M. synoviae* účinný.

Cílový druh krůty, indikace a dávkování

Léčba a metafylaxe infekční sinusitidy a sakulitidy způsobených bakteriemi *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* a *Mycoplasma meleagridis* citlivými na tiamulin. Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění v hejnu.

- Dávkování: 40 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 88,9 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaných denně po dobu 3 až 5 po sobě jdoucích dnů.

Indikace u krůt byly podpořeny údaji o *in vitro* citlivosti ze stejných tří studií jako u kuřat a omezenými údaji o citlivosti bakterie *M. meleagridis*, omezeným počtem uměle vyvolaných infekcí a terénními studii a řadou kazuistik publikovaných koncem 70. let a počátkem 80. let.

Citlivost (údaje o MIK) krůtích bakterií *M. gallisepticum* a *M. synoviae* na tiamulin je shrnuta výše spolu s údaji o *in vitro* citlivosti u kuřat. Pro pět francouzských izolátů bakterie *M. meleagridis* se hodnota MIK pohybovala v rozmezí od 0,03 do 0,06 µg/ml. Nedávné izoláty bakterie *M. meleagridis* je obtížné získat, protože tato bakterie byla eradikována z většiny chovných hejn a v terénu se vyskytuje pouze zřídka.

Požadavky na léčbu a metafylaxi infekční sinusitidy a sakulitidy byly podpořeny třemi studii uměle vyvolané infekce, které byly již zmíněny u kuřat, a dvěma terénními studie. Tiamulin byl podáván v pitné vodě nebo sondou po dobu tří dnů v dávce 20–30 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti. Při podávání v pitné vodě v dávce 125, 250 nebo 500 ppm se odhadované dávky pohybovaly v rozmezí od 22 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti až do maximální dávky 102 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti. V klinických výsledcích došlo k určitým změnám a v souvislosti s podáváním tiamulinu v pitné vodě byl zaznamenán pokles příjmu vody. Snížení skóre lézí a pokles opakované mikrobiologické izolace se u prevence/metafylaxe pohybovaly od 55 % do 100 %, ale v případě léčby bakterie *M. gallisepticum* dosahovaly pouze 33 % až 67%. Další studie prokázaly v případě prevence pokles lézí o 95 % a během léčby o 74 %, a to v souvislosti s navrhovanou dávkou přibližně 40 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti podávanou v pitné vodě. Z klinických kazuistik vyplývá, že bakterie *M. synoviae* byla v rámci francouzské studie účinně léčena, a maďarské a britské studie ukázaly, že rovněž bakterie *M. meleagridis* byla účinně léčena, což vedlo ke zmírnění klinických příznaků, sakulitidy a sinusitidy.

Na základě těchto údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že přípravek Denagard 45 % v dávce 40 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 88,9 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaného po dobu tří až pěti po sobě jdoucích dnů bude v léčbě a metafylaxi infekční sinusitidy a sakulitidy způsobených bakteriemi *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* a *Mycoplasma meleagridis* citlivými na tiamulin účinný.

Ochranné lhůty

Pro prasata byly předloženy příslušné údaje ze studií v souladu se správnou laboratorní praxí (SLP), na základě kterých byly pro dva různé režimy dávkování odvozeny ochranné lhůty pro jedlé tkáně. Pro nižší dávku (8,8 mg tiamulin hydrogenfumarátu na kg živé hmotnosti podávaného po dobu až pěti dnů) byla provedena studie u 20 prasat léčených v terénních podmínkách podáním přípravku v pitné vodě. Po 0, 24, 36 a 48 hodinách po poslední léčbě byla zvířata podrobena pitvě a celá játra byla na základě analytické metody plynové chromatografie (GC) analyzována na 8- α -hydroxymutilin. Údaje o zbytcích v játrech byly analyzovány logaritmickou lineární regresí s

použitím výpočetního programu WT1.4 a výsledná ochranná lhůta byla 42 hodin, zaokrouhleno na dva dny.

Pro vyšší dávku (20 mg tiamulin hydrogenfumarátu na kg živé hmotnosti podávaného po dobu až pěti dnů) byla předložena studie vyčerpání reziduí v souladu s SLP s použitím bioekvivalentního přípravku obsahujícího 125 mg tiamulin hydrogenfumarátu na ml (Tiamutin 12,5% roztok). Prasata byla léčena zamýšlenou dávkou a usmrcena 24 hodin, 3, 4, 5 a 6 dnů po posledním podání. U každého prasete byly odebrány vzorky z jater a svalu a byly analyzovány na 8- α -hydroxymutilin za použití schválené analytické metody kombinace kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie (LCMS-MS). Čtyřdenní ochranná lhůta byla vypočtena na základě koncentrace reziduí v jaterní tkáni pomocí výpočetního programu WT1.4 a podle doporučení výboru CVMP pro pokyny „Postup za účelem harmonizace ochranných lhůt“ (EMA/CVMP/036/95) byly stanoveny hodnoty pod mezí kvantifikace (LOQ) na $\frac{1}{2}$ LOQ⁹.

U kuřat byla provedena studie o vyčerpání reziduí u nosnic, která je v souladu s SLP. Zvířatům byla v pitné vodě podávána průměrná dávka 29 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti po dobu pěti dnů. Tato dávka byla vyšší než indikovaná dávka (25 mg tiamulin hydrogenfumarátu). Vejce byla odebírána dvakrát denně. Skupiny ptáků byly usmrceny 0 hodin, 8 hodin, 1 den, 2 dny, 3 dny a 5 dnů po vysazení léčby a pro analýzu reziduí byly odebrány vzorky ze svalu (smíšené vzorky z prsu a nohy), jater, kůže a podkožního tuku. Pro jedlé tkáně a na základě koncentrací reziduí v játrech byla s použitím výpočetního programu WT1.4 vypočítána ochranná lhůta 26,2 hodin zaokrouhlená na 2 dny. Rezidua ve vejcích byla ve všech časových bodech hluboko pod hranicí maximálního limitu reziduí (MRL). Ačkoli pokyny programu mezinárodní spolupráce pro harmonizaci technických požadavků na registraci veterinárních přípravků (VICH) GL48 o studiích pro hodnocení metabolismu a kinetiky reziduí veterinárních přípravků pro zvířata určená k produkci potravin: studie o vyčerpání označených reziduí s cílem stanovit ochranné lhůty přípravku (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) doporučují odběr vajec nejméně 12 dní po skončení léčby, údaje z dalších dvou studií (z nichž jedna měřila aktivitu tiamulinového typu s použitím mikrobiologické metody a druhá měřila celkový počet radioaktivních reziduí) naznačují, že hladiny tiamulinu ve vejcích vrcholí okamžitě po ukončení léčby, a proto neexistují žádné obavy, že by se zvýšené hladiny tiamulinu ve vejcích vyskytly v době, která překračuje časové body, ve kterých bylo vyčerpání reziduí stanoveno v rámci hlavní studie. Proto byla pro vejce přijata ochranná lhůta nula dní.

Pro maso a droby z krůt byla předložena studie vyčerpání reziduí provedená v souladu s SLP. Zvířata byla léčena zamýšlenou dávkou (40 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti podávaného denně po dobu 5 dnů), poté usmrcena za 0 hodin, 8 hodin, 1 den, 2 dny a 3 dny po léčbě a byly odebrány vzorky z kosterního svalu, kůže, podkožního tuku a jater. Ochranné lhůty byly vypočteny na základě koncentrace reziduí v játrech a pomocí tolerančního intervalu 99/95 s cílem zohlednit jednu hodnotu koncentrace reziduí nad MRL 3 dny po léčbě, což vedlo k výpočtu 6denní ochranné lhůty s pomocí výpočetního programu WT1.4.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Přípravek Denagard 45 % je veterinární léčivý přípravek, který je k dispozici ve formě granulí pro podání v pitné vodě prasatům, kuřatům a krůtám a který jako léčivou látku v jednom gramu přípravku obsahuje 450 mg tiamulin hydrogenfumarátu. Přípravek je registrován v 16 členských státech EU.

⁹ CVMP note for guidance "Approach towards harmonisation of withdrawal periods" (EMA/CVMP/036/95) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004428.pdf

Bylo zjištěno, že přípravek Denagard 45 % a související názvy nemá v členských státech stejné znění informací o přípravku s ohledem například na cílové druhy, indikace, dávkování a ochranné lhůty.

Vyhodnocení přínosů

Během tohoto postupu byly na podporu následujících indikací předloženy odpovídající údaje:

Prasata

- Léčba dyzentérie prasat způsobené bakterií *B. hyodysenteriae* citlivou na tiamulin.
- Léčba střevní spirochetózy prasat (kolitidy) způsobené bakterií *B. pilosicoli* citlivou na tiamulin.
- Léčba proliferativní enteropatie prasat (ileitidy) způsobené bakterií *L. intracellularis* citlivou na tiamulin.
- Léčba a metafylaxe enzootické pneumonie způsobené bakterií *M. hyopneumoniae* včetně infekcí komplikovaných bakterií *P. multocida* citlivých na tiamulin.
- Léčba pleuropneumonie způsobené bakterií *A. pleuropneumoniae* citlivou na tiamulin.

Kuřata

- Léčba a metafylaxe chronického respiračního onemocnění způsobeného bakterií *M. gallisepticum* a sakulitidy a infekční synovitidy způsobené bakterií *M. synoviae* citlivou na tiamulin.

Krůty

- Léčba a metafylaxe infekční sinusitidy a sakulitidy způsobené bakteriemi *M. gallisepticum*, *M. synoviae* a *M. meleagridis* citlivými na tiamulin.

Hodnocení rizik

Během tohoto předložení věci k přezkoumání a s ohledem na rozsah postupu byly předloženy odpovídající údaje, které podporují následující dávkování:

Prasata

- Dyzentérie prasat způsobená bakterií *B. hyodysenteriae* nebo střevní spirochetóza prasat (kolitida) způsobená bakterií *B. pilosicoli*: 8,8 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 19,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaného prasatům denně v pitné vodě po dobu 3 až 5 po sobě jdoucích dnů v závislosti na závažnosti infekce a/nebo délce trvání onemocnění.
- Zvýšené koncentrace MIK proti izolátům *B. hyodysenteriae* v různých evropských členských státech vyvolávají obavy vzhledem k tomu, že pro léčbu dyzentérie prasat zbývá jen omezený počet antimikrobiálních látek. Proliferační enteropatie prasat (ileitis) způsobená bakterií *L. intracellularis*: 8,8 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 19,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaného prasatům v pitné vodě denně po dobu 5 po sobě jdoucích dnů.
- Enzootická pneumonie způsobená bakterií *M. hyopneumoniae* včetně infekcí komplikovaných bakterií *Pasteurella multocida* nebo pleuropneumonie způsobená bakterií *A. pleuropneumoniae*: 20 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 44,4 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaných denně po dobu 5 po sobě jdoucích dnů.

Kuřata

- Chronické respirační onemocnění způsobené bakterií *M. gallisepticum* a sakulitida a infekční synovitida způsobené bakterií *M. synoviae*: 25 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 55,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaných denně po dobu 3 až 5 po sobě jdoucích dnů.

Krůty

- Infekční sinusitida a sakulitida způsobená bakteriemi *M. gallisepticum*, *M. synoviae* a *M. meleagridis*: 40 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 88,9 mg přípravku)/kg živé hmotnosti podávaných denně po dobu 3 až 5 po sobě jdoucích dnů.

Doporučené harmonizované indikace a dávkovací režimy nebyly rozšířeny, a proto by používání přípravku, jak je doporučeno v informacích o přípravku, nemělo vést ke zvýšené expozici životního prostředí.

Přípravek Denagard 45 % je cílovými druhy obecně dobře tolerován a příslušné informace jsou zahrnuty v informacích o přípravku. Bezpečnost cílových zvířat může být ohrožena v případě neúmyslného současného podání ionoforů, jako je monensin, salinomycin a narasin. Do informací o přípravku je přidáno odpovídající znění.

Riziko pro uživatele souvisí s potenciální kontaminací očí uživatele a s lokální expozicí pokožky při přípravě přípravku k podání. Do informací o přípravku byly zahrnuty příslušné pokyny pro zmírnění tohoto rizika.

Na základě dostupných údajů o vyčerpání reziduí se doporučují následující ochranné lhůty:

Prasata

- Maso a droby: 2 dny (pokud se podává dávka 8,8 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 19,6 mg přípravku)/ kg živé hmotnosti)
- Maso a droby: 4 dny (pokud se podává dávka 20 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 44,4 mg přípravku)/ kg živé hmotnosti)

Kuřata

- Maso a droby: 2 dny
- Vejce: Bez ochranných lhůt

Krůty

- Maso a droby: 6 dnů

Opatření k řízení nebo zmírňování rizik

Harmonizované informace o přípravku pro přípravek Denagard 45 % obsahují informace nezbytné k zajištění bezpečného a účinného používání přípravku. To zahrnuje specifikaci cílových patogenů, nahrazení prohlášení o prevenci prostřednictvím metafylaxe a jednoznačná doporučení týkající se dávkování v mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg živé hmotnosti pro každý cílový druh a indikaci, jakož i doporučení obezřetného používání pro antimikrobiální veterinární léčivé přípravky registrované v EU. Uživatelům se doporučuje, aby při manipulaci s přípravkem dbali příslušných opatření k zabránění expozice. V informacích o přípravku je zahrnuta kontraindikace specifických ionoforů. Po posouzení dostupných údajů o vyčerpání reziduí byly ochranné lhůty přepracovány tak, aby byla zajištěna bezpečnost spotřebitele.

Hodnocení a závěry týkající se poměru přínosů a rizik

Ukázalo se, že přípravek je účinný v léčbě dyzentérie prasat způsobené bakterií *B. hyodysenteriae*, střevní spirochetózy prasat (kolitidy) způsobené bakterií *B. pilosicoli* a proliferativní enteropatie prasat (ileitidy) způsobené bakterií *L. intracellularis*. Zvýšené koncentrace MIK proti izolátům *B. hyodysenteriae* v různých evropských členských státech vyvolávají obavy vzhledem k tomu, že pro léčbu dyzentérie prasat zbývá jen omezený počet antimikrobiálních látek.

Rovněž bylo prokázáno, že přípravek Denagard 45 % je účinný v léčbě enzootické pneumonie způsobené bakterií *M. hyopneumoniae* včetně infekcí komplikovaných bakterií *Pasteurella*

multocida. Situace s ohledem na rezistenci těchto patogenů je považována za příznivou. Přípravek Denagard 45 % je rovněž účinný v léčbě pleuropneumonie prasat způsobené bakterií *A. pleuropneumoniae*.

Je k dispozici jen málo důkazů o závažných nežádoucích účincích, s výjimkou případů, kdy se přípravek používá s nekompatibilními kokcidistatickými ionofory monensinem, salinomycinem a narasinem. Pokud se zabrání kombinovanému použití stěmito ionofory, a to zejména u brojlerů, prokázalo se, že přípravek Denagard 45 % je bezpečný a účinný v léčení sakulitidy, synovitidy a sinusitidy kuřat a krůt způsobených bakteriemi *M. gallisepticum*, *M. synoviae* a/nebo *M. meleagridis*. Při podávání tiamulinu v pitné vodě může u kuřat a krůt dojít ke sníženému příjmu vody a nesmí být překročen poměr zpracování 250 ppm.

Rizika pro uživatele byla považována za nízká a do informací o přípravku jsou zahrnuty odpovídající informace nutné pro zajištění bezpečnosti uživatele.

S ohledem na zajištění bezpečnosti spotřebitele byly stanoveny uspokojivé ochranné lhůty.

Celkový poměr přínosů a rizik přípravku Denagard 45 % je považován za příznivý pod podmínkou, že budou provedeny doporučené změny v informacích o přípravku (viz Příloha III).

Zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Vzhledem k tomu, že

- výbor CVMP usoudil, že předmětem předložení záležitosti k posouzení bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích,
- výbor CVMP přezkoumal souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalovou informaci navržené držiteli rozhodnutí o registraci a celkově posoudil všechny předložené údaje,

výbor CVMP doporučil změnu registrací pro přípravek Denagard 45 % a související názvy uvedených v Příloze I, jejichž souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou stanoveny v Příloze III.

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Denagard 450 mg/g granule pro podání v pitné vodě pro prasata, kura domácího a krůty

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: Tiamulini hydrogenofumaras 450 mg/g
(odpovídá tiamulinum 365 mg/g)

Pomocné látky:

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro podání v pitné vodě.
Bílé až světle žluté granule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Prasata.
Kur domácí.
Krůty.

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Prasata

i) Léčba dyzentérie prasat vyvolané *Brachyspira hyodysenteriae* citlivou na tiamulin. Před použitím přípravku musí být stanovena přítomnost onemocnění ve stádě.

ii) Léčba spirochetózy tlustého střeva prasat (kolitidy) vyvolané *Brachyspira pilosicoli* citlivou na tiamulin. Před použitím přípravku musí být stanovena přítomnost onemocnění ve stádě.

iii) Léčba proliferativní enteropatie prasat (ileitidy) vyvolané *Lawsonia intracellularis* citlivou na tiamulin. Před použitím přípravku musí být stanovena přítomnost onemocnění ve stádě.

iv) Léčba a metafylaxe enzootické pneumonie vyvolané *Mycoplasma hyopneumoniae* zahrnující infekce komplikované *Pasteurella multocida* citlivými na tiamulin. Před použitím přípravku musí být stanovena přítomnost onemocnění ve stádě.

v) Léčba pleuropneumonie vyvolané *Actinobacillus pleuropneumoniae* citlivou na tiamulin. Před použitím přípravku musí být stanovena přítomnost onemocnění ve stádě.

Kur domácí

Léčba a metafylaxe chronického respiračního onemocnění (C.R.D.) vyvolaného *Mycoplasma gallisepticum* a zánětu vzdušných vaků a infekční synovitidy vyvolaných *Mycoplasma synoviae* citlivými na tiamulin. Před použitím přípravku musí být stanovena přítomnost onemocnění v hejnu.

Krůty

Léčba a metafylaxe infekční sinusitidy a zánětu vzdušných vaků vyvolaných *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* a *Mycoplasma meleagridis* citlivými na tiamulin. Před použitím přípravku musí být stanovena přítomnost onemocnění v hejnu.

4.3 Kontraindikace

Nepoužívejte u prasat a drůbeže, která by mohla být medikována přípravky obsahujícími monensin, narasin nebo salinomycin během terapie tiamulinem nebo alespoň sedm dní před nebo sedm dnů po terapii tiamulinem. Následkem může být výrazné zpomalení růstu nebo úhyn.

Nepoužívat v případech přecitlivělosti na léčivou látku nebo na pomocnou látku.

Pro informace týkající se vzájemného působení mezi tiamulinem a ionofory viz část 4.8.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Zvířata se sníženým příjmem vody a/nebo oslabená zvířata by měla být léčena parenterálně.

Při podávání tiamulinu drůbeži může dojít ke snížení příjmu vody. U kura domácího se projevuje závislost příjmu vody na koncentraci tiamulinu, kdy u koncentrace 500 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 1,11 g přípravku) na 4 litry vody se sníží příjem vody asi o 10 % a u koncentrace 500 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 1,11 g přípravku) na 2 litry vody se sníží o 15 %. Pravděpodobně zde není žádný nepříznivý účinek na celkovou kondici drůbeže ani na účinnost přípravku, nicméně by měl být příjem vody často sledován, především v horkém počasí. U krůt je efekt snížení příjmu vody výraznější, přibližně 20 %, a proto se doporučuje nepřekračovat koncentraci 500 mg tiamulin hydrogen fumarátu na 2 litry pitné vody.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Použití přípravku by mělo být založeno na výsledku testu citlivosti bakterií izolovaných ze zvířat. Pokud toto není možné, měla by být léčba založena na místní (regionální, farmové) epizootologické informaci o citlivosti cílové bakterie.

Nevhodné použití veterinárního léčivého přípravku může zvýšit výskyt bakterií rezistentních na tiamulin.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Při nakládání s veterinárním léčivým přípravkem by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z ochranných brýlí a rukavic, aby se zabránilo kontaktu s očima uživatele a povrchovému potřísnění kůže. Vzhledem ke dráždivým vlastnostem se také doporučuje nosit protiprachovou masku, aby se minimalizovala inhalační expozice.

V případě expozice nebo náhodného potřísnění kůže umyjte zasaženou oblast mýdlem a vodou. V případě náhodného zasažení očí vypláchněte otevřené oči vodou.

V případě náhodného požití vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte etiketu praktickému lékaři.

Lidé se známou přecitlivělostí na tiamulin by měli podávat veterinární léčivý přípravek obezřetně.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Ve velmi vzácných případech se může po použití tiamulinu objevit u prasat zarudnutí nebo lehký otok kůže.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(nky) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení)

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Březost a laktace:

Lze použít u prasat během březosti a laktace.

Nosnice:

Lze použít u nosnic i v rodičovských chovech kura domácího a krůt.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Tiamulin vykazuje interakce s ionofory jako jsou monensin, salinomycin a narasin, které mohou vyústit v příznaky nerozeznatelné od ionoforové toxikózy. Zvířatům by se neměly podávat přípravky obsahující monensin, salinomycin nebo narasin během nebo alespoň 7 dnů před nebo po léčbě tiamulinem. Následkem může být výrazné zpomalení růstu, ataxie, paralýza nebo úhyn.

Pokud se objeví příznaky interakce, okamžitě zastavte podávání jak tiamulinem medikované pitné vody, tak i ionofory kontaminovaného krmiva. Krmivo musí být odstraněno a nahrazeno čerstvým krmivem neobsahujícím antikokcidika monensin, salinomycin nebo narasin.

Současné použití tiamulinu a bivalentních ionoforových antikokcidik lasalocidu a semduramicinu pravděpodobně nejeví žádné známky interakce, nicméně současné podávání tiamulinu s maduramicinem může u kura domácího vést k mírnému až střednímu zpomalení růstu. Tento stav je přechodný a k zotavení obvykle dochází během 3–5 dnů od ukončení léčby tiamulinem.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Návod k přípravě roztoku přípravku:

Pokud přidáváte veterinární léčivý přípravek do velkého objemu vody, připravte nejprve koncentrovaný roztok a potom jej zředte na požadovanou konečnou koncentraci.

Každý den je nutné připravit čerstvý roztok pitné vody s tiamulinem.

K zajištění správného dávkování by měla být živá hmotnost zvířat stanovena co nejpřesněji, aby se předešlo poddávkování. Příjem medikované vody závisí na klinickém stavu zvířat. K dosažení správného dávkování musí být příslušným způsobem upravena konečná koncentrace tiamulinu v podávaném roztoku.

Aby se zabránilo interakci mezi ionofory a tiamulinem, měl by veterinární lékař a farmář zkontrolovat, zda se na obalu krmiva neuvádí, že obsahuje salinomycin, monensin a narasin. U kuřat a krůt, aby se zabránilo vzájemnému působení mezi neslučitelnými ionofory monensinem, narasinem, salinomycinem a tiamulinem, je třeba informovat dodavatele krmiva pro drůbež, že se bude používat tiamulin, a že by tato antikokcidika neměla být obsažena v krmivu nebo krmivo kontaminovat.

Krmivo by mělo být před použitím testováno na ionofory, pokud existuje podezření, že by mohlo dojít ke kontaminaci krmiva.

Pokud dojde k interakci, okamžitě zastavte léčbu tiamulinem a vyměňte medikovanou vodu za čerstvou pitnou vodou.

Co nejdříve odstraňte kontaminované krmivo a nahraďte je krmivem, které neobsahuje ionofory nekompatibilní s tiamulinem.

Dávka přípravku pro přimíchání do vody se může vypočítat na základě následujícího vzorce:

$$\frac{\text{Dávka (mg přípravku na kg živé hmotnosti za den)} \times \text{Průměrná živá hmotnost (kg) léčených zvířat}}{\text{Průměrná denní spotřeba vody (v litrech) pro toto za den}} = \text{mg přípravku na litr pitné vody}$$

Prasata

i) Léčba dysenterie prasat vyvolané *Brachyspira hyodysenteriae*.

Dávkování je 8,8 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 19,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti denně, podávané v pitné vodě prasatům 3 až 5 po sobě následujících dnů v závislosti na závažnosti infekce a/nebo délce trvání onemocnění.

ii) Léčba spirochetózy tlustého střeva prasat (kolitidy) vyvolané *Brachyspira pilosicoli*.

Dávkování je 8,8 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 19,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti denně, podávané v pitné vodě prasatům 3 až 5 po sobě následujících dnů v závislosti na závažnosti infekce a/nebo délce trvání onemocnění.

iii) Léčba proliferativní enteropatie prasat (ileitidy) vyvolané *Lawsonia intracellularis*.

Dávkování je 8,8 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 19,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti denně, podávané v pitné vodě prasatům 5 po sobě následujících dnů.

iv) Léčba a metafylaxe enzootické pneumonie vyvolané *Mycoplasma hyopneumoniae* a komplikované bakterií *Pasteurella multocida* citlivými na tiamulin.

Dávkování je 20 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 44,4 mg přípravku)/kg živé hmotnosti denně, podávané 5 po sobě následujících dnů.

v) Léčba pleuropneumonie vyvolané *Actinobacillus pleuropneumoniae* citlivou na tiamulin.

Dávkování je 20 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 44,4 mg přípravku)/kg živé hmotnosti denně, podávané 5 po sobě následujících dnů.

Kur domácí

Léčba a metafylaxe chronického respiračního onemocnění (C.R.D.) vyvolaného *Mycoplasma gallisepticum* a zánětu vzdušných vaků a infekční synovitidy vyvolaných bakterií *Mycoplasma synoviae*.

Dávkování je 25 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 55,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti denně, podávané po dobu 3 až 5 po sobě následujících dnů.

Krůty

Léčba a metafylaxe infekční sinusitidy a zánětu vzdušných vaků vyvolaných *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* a *Mycoplasma meleagridis*.

Dávkování je 40 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 88,9 mg přípravku)/kg živé hmotnosti denně, podávané po dobu 3 až 5 po sobě následujících dnů.

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

Jednorázové perorální dávky 100 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg živé hmotnosti vyvolaly u prasat prohloubené dýchání a abdominální potíže. Při dávce 150 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg živé hmotnosti nebyly pozorovány žádné účinky na centrální nervovou soustavu (CNS), kromě zklidnění.

K přechodnému slinění a mírnému podráždění trávicího traktu došlo u dávek 55 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg živé hmotnosti podávaných denně po dobu 14 dnů. Předpokládá se, že tiamulin má u prasat adekvátní terapeutický index a minimální letální dávka nebyla stanovena.

Co se týče drůbeže tiamulin hydrogen fumarát má relativně široký terapeutický index s nízkou pravděpodobností předávkování, především proto, že při podání abnormálně vysokých koncentrací dochází ke snížení příjmu vody a tím i tiamulin hydrogen fumarátu. LD₅ je u kura domácího 1090 mg/kg živé hmotnosti a u krůt 840 mg/kg živé hmotnosti.

Klinické příznaky akutní toxicity u kura domácího jsou - vokalizace, klonické křeče a poloha na boku a u krůt - klonické křeče, poloha na boku nebo na zádech, salivace a skleslost.

Pokud se objeví příznaky intoxikace, okamžitě odstraňte medikovanou vodu a nahraďte ji čerstvou vodou.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Prasata

Maso: 2 dny (při dávce 8,8 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 19,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti).

Maso: 4 dny (při dávce 20 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 44,4 mg přípravku)/kg živé hmotnosti).

Kur domácí

Maso: 2 dny

Vejce: Bez ochranných lhůt.

Krůty

Maso: 6 dnů

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémové podání, pleuromutiliny, tiamulin.
ATCvet kód: QJ01XQ01

Tiamulin je bakteriostatické semisyntetické antibiotikum patřící do pleuromutilinové skupiny antibiotik a působí na ribosomální úrovni tak, že inhibuje syntézu bakteriálních proteinů.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Tiamulin prokázal vysokou úroveň aktivity *in vitro* proti druhům *Mycoplasma* u prasat a drůbeže i proti grampozitivním aerobům (streptokoky a stafylokoky), anaerobům (klostridia), gramnegativním anaerobům (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) a gramnegativním aerobům (*Actinobacillus pleuropneumoniae* a *Pasteurella multocida*).

Bylo prokázáno, že tiamulin působí na úrovni ribozomu 70S a primární vazebné místo je na podjednotce 50S. Zdá se, že inhibuje tvorbu mikrobiálního proteinu tvorbou biochemicky neaktivních iniciačních komplexů, které brání prodloužení polypeptidového řetězce.

Je možné dosáhnout baktericidní koncentrace, liší se však podle typu bakterie. Může to být pouze dvojnásobek MIC u bakterií *Brachyspira hyodysenteriae* a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, ale také až 50–100násobek pro dosažení bakteriostatické hladiny u *Staphylococcus aureus*. Rozložení MIC pro tiamulin proti *Brachyspira hyodysenteriae* je bimodální, což naznačuje sníženou citlivost některých kmenů k tiamulinu. Vzhledem k technickým omezením je obtížné testovat citlivost *Lawsonia intracellularis in vitro*.

5.2 Farmakokinetické údaje

Prasata

Tiamulin hydrogen fumarát je po perorálním podání u prasat dobře absorbován (přes 90 %) a široce distribuován v celém těle. Po jednorázové perorální dávce 10 mg a 25 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg živé hmotnosti bylo $C_{\max}$ v séru dle mikrobiologického testu 1,03 µg/ml a 1,82 µg/ml a $t_{\max}$ bylo 2 hodiny pro obě dávky. Byla prokázána koncentrace v plicích, polymorfonukleárních leukocytech a také v játrech, kde se metabolizuje a vylučuje (70–85 %) do žluči, zbytek je vylučován přes ledviny (15–30 %). Vazba na sérové proteiny je přibližně 30 %. Tiamulin, který nebyl absorbován ani metabolizován, postupuje tenkým střevem do střeva tlustého a tam se koncentruje. Koncentrace tiamulinu v obsahu tlustého střeva byla odhadnuta na 3,41 µg/ml po podání dávky tiamulin hydrogen fumarátu 8,8 mg/kg živé hmotnosti.

Kur domácí

Tiamulin hydrogen fumarát je po perorálním podání u kura domácího dobře absorbován (70–95 %) a maximálních koncentrací dosahuje po 2–4 hodinách ($t_{\max}$ 2,85 hodin). Po jednorázovém podání 50 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg živé hmotnosti bylo mikrobiologickým testem zjištěno $C_{\max}$ v séru 4,02 µg/ml a po dávce 25 mg/kg to bylo 1,86 µg/ml. U 8týdenních kuřat, při podání koncentrace 250 ppm (0,025 %) tiamulin hydrogen fumarátu v pitné vodě byla detekována hladina v séru pohybující se okolo 0,78 µg/ml (rozsah 1,4–0,45 µg/ml) po dobu medikace 48 hodin a při koncentraci 125 ppm (0,0125 %) 0,38 µg/ml (rozsah 0,65–0,2 µg/ml). Vazba na sérové proteiny byla přibližně 45 %. Tiamulin je distribuován do celého těla a byly prokázány koncentrace v játrech a ledvinách (místa vylučování) a v plicích (30násobek hladiny v séru). Vylučování probíhá hlavně žlučí (55–65 %) a ledvinami (15–30 %) především ve formě mikrobiálně neaktivních metabolitů a je poměrně rychlé, 99 % dávky do 48 hodin.

Krůty

V séru krůt jsou hladiny tiamulin hydrogen fumarátu nižší při jednorázovém podání dávky 50 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg živé hmotnosti, kdy $C_{\max}$ je 3,02 µg/ml a při podání dávky 25 mg/kg, je $C_{\max}$ 1,46 µg/ml. Tyto hladiny byly dosaženy asi 2–4 hodiny po podání. U chovných krůt byla při dávce 0,025 % tiamulin hydrogen fumarátu průměrná hladina v séru 0,36 µg/ml (rozsah 0,22–0,5 µg/ml). Vazba na sérové proteiny byla přibližně 50 %.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Laktosa

6.2 Hlavní inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 3 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 3 měsíce.

Doba použitelnosti po rozpuštění nebo rekonstituci podle návodu: Roztok zůstává stabilní po dobu 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Sáčky z hliníkové fólie o hmotnosti 55,6 g a 111,2 g.
Tvarované fóliové vaky o hmotnosti 1112 g a 5000 g.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechn nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bude doplněno na národní úrovni.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Bude doplněno na národní úrovni.

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Bude doplněno na národní úrovni.

10. DATUM REVIZE TEXTU

Bude doplněno na národní úrovni.

ZÁKAZ PRODEJE, VÝDEJE A/NEBO POUŽITÍ

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. KOMBINACE OZNAČENÍ NA OBALU – PŘÍBALOVÁ INFORMACE

**PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU - KOMBINOVANÁ ETIKETA
A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

SÁČEK Z HLINÍKOVÉ FÓLIE, VAK

1. Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci a držitele povolení k výrobě odpovědného za uvolnění šarže, pokud se neshoduje

Držitel rozhodnutí o registraci:

Bude doplněno na národní úrovni.

Výrobce odpovědný za uvolnění šarže:

Elanco France S.A.S
26 Rue de la Chapelle
68330 Huningue
Francie

2. Název veterinárního léčivého přípravku

Denagard 450 mg/g granule pro podání v pitné vodě pro prasata, kura domácího a krůty
Tiamulini hydrogenofumaras

3. Obsah léčivých a ostatních látek

Každý g obsahuje:
Tiamulini hydrogenofumaras 450 mg

4. Léková forma

Granule pro podání v pitné vodě.
Bílé až světle žluté granule.

5. Velikost balení

55,6 g
111,2 g
1112 g
5000 g

6. Indikace

Prasata

- Léčba dyzentérie prasat vyvolané *Brachyspira hyodysenteriae* citlivou na tiamulin.
- Léčba spirochetózy tlustého střeva prasat (kolitidy) vyvolané *Brachyspira pilosicoli* citlivou na tiamulin.

- Léčba proliferativní enteropatie prasat (ileitidy) vyvolané *Lawsonia intracellularis* citlivou na tiamulin.
- Léčba a metafylaxe enzootické pneumonie vyvolané *Mycoplasma hyopneumoniae* zahrnující infekce komplikované *Pasteurella multocida* citlivými na tiamulin.
- Léčba pleuropneumonie vyvolané *Actinobacillus pleuropneumoniae* citlivou na tiamulin.

Před použitím přípravku musí být stanovena přítomnost onemocnění ve stádě.

Kur domácí

- Léčba a metafylaxe chronického respiračního onemocnění (C.R.D.) vyvolaného *Mycoplasma gallisepticum* a zánětu vzdušných vaků a infekční synovitidy vyvolaných *Mycoplasma synoviae* citlivými na tiamulin.

Před použitím přípravku musí být stanovena přítomnost onemocnění v hejnu.

Krůty

- Léčba a metafylaxe infekční sinusitidy a zánětu vzdušných vaků vyvolaných *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* a *Mycoplasma meleagridis* citlivými na tiamulin.

Před použitím přípravku musí být stanovena přítomnost onemocnění v hejnu.

7. Kontraindikace

Nepoužívejte u prasat a drůbeže, která by mohla být medikována přípravky obsahujícími monensin, narasin nebo salinomycin během terapie tiamulinem nebo alespoň sedm dní před nebo sedm dnů po terapii tiamulinem. Následkem může být výrazné zpomalení růstu nebo úhyn.

Nepoužívat v případech přecitlivělosti na léčivou látku nebo na pomocnou látku.

8. Nežádoucí účinky

Ve velmi vzácných případech se může po použití tiamulinu objevit u prasat zarudnutí nebo lehký otok kůže.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(nky) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení)

Jestliže zaznamenáte jakékoliv nežádoucí účinky a to i takové, které nejsou uvedeny na této etiketě, nebo si myslíte, že léčivý přípravek neúčinkuje, oznamte to, prosím, vašemu veterinárnímu lékaři.

9. Cílový druh zvířat

Prasata
Kur domácí
Krůty

10. Dávkování pro každý druh, cesta(y) a způsob podání

Pro podání v pitné vodě.

Návod k přípravě roztoku přípravku:

Pokud přidáváte veterinární léčivý přípravek do velkého objemu vody, připravte nejprve koncentrovaný roztok a potom jej zřeďte na požadovanou konečnou koncentraci.

Každý den je nutné připravit čerstvý roztok pitné vody s tiamulinem.

K zajištění správného dávkování by měla být živá hmotnost zvířat stanovena co nejpřesněji, aby se předešlo poddávkování. Příjem medikované vody závisí na klinickém stavu zvířat. K dosažení správného dávkování musí být příslušným způsobem upravena konečná koncentrace tiamulinu v podávaném roztoku.

Dávka přípravku pro přimíchání do vody se může vypočítat na základě následujícího vzorce:

$$\frac{\text{Dávka (mg přípravku na kg živé hmotnosti za den)} \times \text{Průměrná živá hmotnost (kg) léčených zvířat}}{\text{Průměrná denní spotřeba vody (v litrech) pro toto za den}} = \text{mg přípravku na litr pitné vody}$$

Prasata

i) Léčba dysenterie prasat vyvolané *Brachyspira hyodysenteriae*.

Dávkování je 8,8 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 19,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti denně, podávané v pitné vodě prasatům 3 až 5 po sobě následujících dnů v závislosti na závažnosti infekce a/nebo délce trvání onemocnění.

ii) Léčba spirochetózy tlustého střeva prasat (kolitidy) vyvolané *Brachyspira pilosicoli*.

Dávkování je 8,8 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 19,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti denně, podávané v pitné vodě prasatům 3 až 5 po sobě následujících dnů v závislosti na závažnosti infekce a/nebo délce trvání onemocnění.

iii) Léčba proliferativní enteropatie prasat (ileitidy) vyvolané *Lawsonia intracellularis*.

Dávkování je 8,8 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 19,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti denně, podávané v pitné vodě prasatům 5 po sobě následujících dnů.

iv) Léčba a metafylaxe enzootické pneumonie vyvolané *Mycoplasma hyopneumoniae* a komplikované *Pasteurella multocida* citlivými na tiamulin.

Dávkování je 20 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 44,4 mg přípravku)/kg živé hmotnosti denně, podávané 5 po sobě následujících dnů.

v) Léčba pleuropneumonie vyvolané *Actinobacillus pleuropneumoniae* citlivou na tiamulin.

Dávkování je 20 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 44,4 mg přípravku)/kg živé hmotnosti denně, podávané 5 po sobě následujících dnů.

Kur domácí

Léčba a metafylaxe chronického respiračního onemocnění (C.R.D.) vyvolaného *Mycoplasma gallisepticum* a zánětu vzdušných vaků a infekční synovitidy vyvolaných *Mycoplasma synoviae*.

Dávkování je 25 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 55,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti denně, podávané po dobu 3 až 5 po sobě následujících dnů.

Krůty

Léčba a metafylaxe infekční sinusitidy a zánětu vzdušných vaků vyvolaných *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* a *Mycoplasma meleagridis*.

Dávkování je 40 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 88,9 mg přípravku)/kg živé hmotnosti denně, podávané po dobu 3 až 5 po sobě následujících dnů.

11. Pokyny pro správné podání

Aby se zabránilo interakci mezi ionofory a tiamulinem, měl by veterinární lékař a farmář zkontrolovat, zda se na obalu krmiva neuvádí, že obsahuje salinomycin, monensin a narasin. U kuřat a krůt, aby se zabránilo vzájemnému působení mezi neslučitelnými ionofory monensinem, narasinem, salinomycinem a tiamulinem, je třeba informovat dodavatele krmiva pro drůbež, že se bude používat tiamulin, a že by tato antikokcidika neměla být obsažena v krmivu nebo krmivo kontaminovat.

Krmivo by mělo být před použitím testováno na ionofory, pokud existuje podezření, že by mohlo dojít ke kontaminaci krmiva.

Pokud dojde k interakci, okamžitě zastavte léčbu tiamulinem a vyměňte medikovanou vodu za čerstvou pitnou vodou.

Co nejdříve odstraňte kontaminované krmivo a nahraďte je krmivem, které neobsahuje ionofory nekompatibilní s tiamulinem.

12. Ochranná(é) lhůta(y)

Prasata

Maso: 2 dny (při dávce 8,8 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 19,6 mg přípravku)/kg živé hmotnosti).

Maso: 4 dny (při dávce 20 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 44,4 mg přípravku)/kg živé hmotnosti).

Kur domácí

Maso: 2 dny

Vejce: Bez ochranných lhůt.

Krůty

Maso: 6 dnů

13. Zvláštní podmínky pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Nepoužívejte tento veterinární léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na etiketě po „EXP“.

14. Zvláštní opatření

Zvláštní upozornění pro každý cílový druh:

Zvířata se sníženým příjmem vody a/nebo oslabená zvířata by měla být léčena parenterálně.

Při podávání tiamulinu drůbeži může dojít ke snížení příjmu vody. U kura domácího se projevuje závislost příjmu vody na koncentraci tiamulinu, kdy u koncentrace 500 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 1,11 g přípravku) na 4 litry vody se sníží příjem vody asi o 10 % a u koncentrace 500 mg tiamulin hydrogen fumarátu (což odpovídá 1,11 g přípravku) na 2 litry vody se sníží o 15 %. Pravděpodobně zde není žádný nepříznivý účinek na celkovou kondici drůbeže ani na účinnost přípravku, nicméně by měl být příjem vody často sledován, především v horkém počasí. U krůt je efekt snížení příjmu vody výraznější, přibližně 20 %, a proto se doporučuje nepřekračovat koncentraci 500 mg tiamulin hydrogen fumarátu na 2 litry pitné vody.

Zvláštní opatření pro použití u zvířat:

Použití přípravku by mělo být založeno na výsledku testu citlivosti bakterií izolovaných ze zvířat. Pokud toto není možné, měla by být léčba založena na místní (regionální, farmové) epizootologické informaci o citlivosti cílové bakterie.

Nevhodné použití veterinárního léčivého přípravku může zvýšit výskyt bakterií rezistentních na tiamulin.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Při nakládání s veterinárním léčivým přípravkem by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z ochranných brýlí a rukavic, aby se zabránilo kontaktu s očima uživatele a povrchovému potřísnění kůže. Vzhledem ke dráždivým vlastnostem se také doporučuje nosit protiprachovou masku, aby se minimalizovala inhalační expozice.

V případě expozice nebo náhodného potřísnění kůže umyjte zasaženou oblast mýdlem a vodou. V případě náhodného zasažení očí vypláchněte otevřené oči vodou.

V případě náhodného požití vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte etiketu praktickému lékaři.

Lidé se známou přecitlivělostí na tiamulin by měli podávat veterinární léčivý přípravek obezřetně.

Březost a laktace:

Lze použít u prasat během březosti a laktace.

Snáška:

Lze použít u nosnic i v rodičovských chovech kura domácího a krůt.

Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce:

Tiamulin vykazuje interakce s ionofory jako jsou monensin, salinomycin a narasin, které mohou vyústit v příznaky nerozeznatelné od ionoforové toxikózy. Zvířatům by se neměly podávat přípravky obsahující monensin, salinomycin nebo narasin během nebo alespoň 7 dnů před nebo po léčbě tiamulinem. Následkem může být výrazné zpomalení růstu, ataxie, paralýza nebo úhyn.

Pokud se objeví příznaky interakce, okamžitě zastavte podávání jak tiamulinem medikované pitné vody, tak i ionofory kontaminovaného krmiva. Krmivo musí být odstraněno a nahrazeno čerstvým krmivem neobsahujícím antikokcidika monensin, salinomycin nebo narasin.

Současné použití tiamulinu a bivalentních ionoforových antikokcidik lasalocidu a semduramicinu pravděpodobně nejeví žádné známky interakce, nicméně současné podávání tiamulinu s maduramicinem může u kura domácího vést k mírnému až střednímu zpomalení růstu. Tento stav je přechodný a k zotavení obvykle dochází během 3–5 dnů od ukončení léčby tiamulinem.

Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota):

Jednorázové perorální dávky 100 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg živé hmotnosti vyvolaly u prasat prohloubené dýchání a abdominální potíže. Při dávce 150 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg živé hmotnosti nebyly pozorovány žádné účinky na centrální nervovou soustavu (CNS), kromě zklidnění. K přechodnému slinění a mírnému podráždění trávicího traktu došlo u dávek 55 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg živé hmotnosti podávaných denně po dobu 14 dnů. Předpokládá se, že tiamulin má u prasat adekvátní terapeutický index a minimální letální dávka nebyla stanovena.

Co se týče drůbeže tiamulin hydrogen fumarát má relativně široký terapeutický index s nízkou pravděpodobností předávkování, především proto, že při podání abnormálně vysokých koncentrací dochází ke snížení příjmu vody a tím i tiamulin hydrogen fumarátu. LD₅ je u kura domácího 1090 mg/kg živé hmotnosti a u krůt 840 mg/kg živé hmotnosti.

Klinické příznaky akutní toxicity u kura domácího jsou - vokalizace, klonické křeče a poloha na boku a u krůt - klonické křeče, poloha na boku nebo na zádech, salivace a skleslost.

Pokud se objeví příznaky intoxikace, okamžitě odstraňte medikovanou vodu a nahraďte ji čerstvou vodou.

Inkompatibility:

Nejsou známy.

15. Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitých přípravků nebo odpadu, pokud je jich třeba

Odpad likvidujte podle místních právních předpisů.

16. Datum poslední revize etikety

Bude doplněno na národní úrovni.

17. Další informace

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Pokud chcete získat informace o tomto veterinárním léčivém přípravku, kontaktujte prosím držitele rozhodnutí o registraci.

18. Označení „Pouze pro zvířata“ a podmínky nebo omezení týkající se výdeje a použití, pokud je jich třeba

Pouze pro zvířata. Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

19. Označení „Uchovávat mimo dohled a dosah dětí“
--

Uchovávat mimo dohled a dosah dětí.

20. Datum expirace

EXP: {měsíc/rok}

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 3 měsíce.

Doba použitelnosti po rozpuštění nebo rekonstituci podle návodu: Roztok zůstává stabilní po dobu 24 hodin.

21. Registrační číslo(a)

Bude doplněno na národní úrovni.

22. Číslo šarže od výrobce

Šarže: {číslo}